Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.
Vorstand: Prof. Dr. F. Flury.

Die Einwirkung der metallischen Gewerbegifte auf die Drüsen mit innerer Sekretion.

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Ludwig Metzler
aus Würzburg.

1939.
Buchdruckerei Richard Mayr, Würzburg.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Berichterstatter:

Prof. Dr. phil. et. med F. Flury.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MEINEN LIEBEN ELTERN

in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549802_0114

Die Bedeutung der gewerblichen Vergiftung für Volksgesundheit und Volkswirtschaft steigt von Tag zu Tag. Für die medizinische Forschung stehen hier noch große, zum Teil kaum beachtete Fragen offen. So war z. B. die Einwirkung der metallischen Gewerbegifte auf die hormonproduzierenden Drüsen bis jetzt nur in sehr geringem Umfang der Gegenstand einer ausführlichen und systematischen wissenschaftlichen Forschungsarbeit. Wohl finden sich in der einschlägigen Literatur häufig kurze Angaben über vereinzelte klinische und auch experimentelle Beobachtungen, doch handelt es sich dabei meist um Zufalls- oder Nebenergebnisse, die bei der Erforschung anderer Organveränderungen durch Gewerbegifte erzielt wurden. Die Zahl der Forscher, die sich eingehend mit den Wechselbeziehungen zwischen metallischen Gewerbegiften und innerer Sekretion beschäftigten und die Zahl der exakten klinischen oder experimentellen Arbeiten ist jedenfalls verhältnismäßig gering.

Der Hauptgrund hiefür dürfte einmal darin liegen, daß das Gebiet der Hormone erst seit wenigen Jahrzehnten bekannt und erforscht ist und daß sich ferner einer exakten experimentellen Forschung auf diesem Gebiet außerordentliche Schwierigkeiten entgegenstellen.

Daß aber die Art der Schädigung der Drüsen mit innerer Sekretion durch die metallischen Gewerbegifte nicht nur von hohem wissenschaftlichen Interesse ist, sondern auch eine außerordentlich große praktische Bedeutung in der Gewerbehygiene besitzt, soll am Schlusse meiner Ausführungen näher erörtert werden.

Was ist nun über die Einwirkungsmöglichkeiten der metallischen Gewerbegifte auf die endokrinen Drüsen bekannt?

1. Können wir eine direkte Einwirkung des auf dem Blutwege zu den Drüsen beförderten Giftes auf die Drüsenzellen annehmen.

2. Wird durch die metallischen Gifte die Korrelation zwischen Organen und Blut gestört, weil das im Blute umlaufende Gift den allgemeinen Tonus des Organismus, das physikalisch-chemische Gleichgewicht in ihm, die Lipoideigenschaften, die H-Ionenkonzentration, den Zustand der Kolloide und vieles andere verändert.
3. Besteht die Möglichkeit, daß eine oder mehrere Drüsen durch die metallischen Gifte besonders stark geschädigt werden und die übrigen Drüsen erst sekundär auf innersekretorischem Wege eine pathologische Veränderung erfahren.
4. Kann man sich das Zustandekommen einer morphologischen und funktionellen Schädigung der endokrinen Drüsen auch sekundär durch eine Einwirkung der Gifte auf zwischengeschaltete nervöse Organe (z. B. Zwischenhirn) vorstellen.

Welche von diesen Einwirkungsmöglichkeiten auch im einzelnen überwiegen mag, immer wird das Ergebnis dieser Einwirkung u. a. auch von der intravitalen Verfassung der Drüsen abhängen. Eine leistungsschwache Schilddrüse z. B. wird durch ein Gift eine wesentlich tiefgreifendere Veränderung in ihrem strukturellen Aufbau erfahren als eine gesunde. So läßt sich auch die Beobachtung erklären, daß verschiedene Menschen verschieden auf Gifte reagieren, daß z. B. ein Mensch, dessen Schilddrüse — wenn auch nur in geringem Grade — vermehrt arbeitet, bei Einwirkung von Blei an den Symptomen eines Basedow erkranken kann, während ein anderer, der der gleichen Noxe unter gleichen Bedingungen ausgesetzt war, infolge einer harmonischen innersekretorischen Tätigkeit überhaupt nicht reagiert. Diese Verschiedenheit der Drüsenbeschaffenheit wird man auch bei der Beurteilung von Tierexperimenten berücksichtigen müssen.

So findet man z. B. bei der Sektion von Tieren, die unter den gleichen Bedingungen Bleidämpfen ausgesetzt wurden, verschiedene, ja oftmals entgegengesetzte histologische Befunde. Die Art und der Grad der Drüsenveränderungen wird eben von der intravitalen Verfassung der Hormondrüsen abhängen. Selbstverständlich spielen auch andere Faktoren, wie die Dauer und Menge der Gifteinwirkung, die Ernährung, die Widerstandskraft des Organismus u. a. eine wesentliche Rolle.

Bei der Beurteilung von Organbefunden muß man ferner an die Möglichkeit einer postmortalen Drüsenveränderung, wie z. B. die Schilddrüsendesquamation denken, die allerdings durch eine sofortige Sektion der vergifteten Tiere unterbunden werden kann. (Ewers, Verhandlungen d. Deutschen Pathol. Gesellschaft, 29. Tagung, 1937, S. 191).

All diese Punkte erhellen die Schwierigkeiten, die sich einer exakten Beurteilung von pathologischen Organbefunden entgegenstellen.

Welche Aufgabe fällt nun den Drüsen mit innerer Sekretion bei der Einwirkung von Giften zu?

Nach Zondek (zit. nach Koelsch, Lehrbuch der Gewerbehygiene I; 1937, S. 176) sind die endokrinen Drüsen als eine Art Vorposten des Organismus zu betrachten, gegen den sich die Noxen zuerst entladen, um sich von da über den ganzen Organismus auszubreiten. Dabei weisen die Geschlechtsdrüsen und die Nebennieren eine besonders große Empfindlichkeit auf. Andererseits darf man (Peisachowitsch, Die Veränderungen in den endokrinen Drüsen bei der Bleivergiftung, Virch.Arch. 273, H. 2, 1929, S. 276) die Aufgabe der endokrinen Drüsen nicht überschätzen. Jedenfalls genügt die innere Sekretion allein nicht, um einen so vielseitigen und verwickelten Vorgang zu erklären, wie er sich bei Vergiftungen im Organismus abspielt. Es ist also nicht berechtigt der inneren Sekretion die obere Herrschaft zuzusprechen, sondern sie stellt neben der nervösen Korrelation: Gehirn-Zentralnervensystem einen der Regler der pathol. Erscheinungen im Organismus dar.

Um die Einwirkung der metallischen Gewerbegifte auf die endokrinen Drüsen festzustellen, kann man sich zweier Wege bedienen.

1. kann man auf Grund klinischer Symptome bei Menschen, die den gewerblichen Noxen ausgesetzt wurden, Rückschlüsse ziehen;
2. gelingt es meist morphologische Veränderungen in den Drüsen zu entdecken (bei Sektionen vergifteter Menschen und bei Tierversuchen).

Besonders der letztere Weg wird uns die schädigende Wirkung der metallischen Gifte am deutlichsten zeigen.

Blei.

Von den metallischen Gewerbegiften spielt das Blei die größte Rolle. Es steht neben dem Kohlenoxyd an erster Stelle unter den Gewerbegiften. Da die Resorption von Bleisalzen nur in minimalen Mengen erfolgen kann, sind nur chronische Vergiftungen möglich. Diese erfolgen entweder per os durch ständiges Aufnehmen kleinster Bleimengen oder durch Bleistaubinhalationen. Gelegenheit zu Bleivergiftungen bieten sich vor allem in Bleihütten, Akkumulatorenfabriken und keramischen Industrien. Da Bleisoldaten kaum mehr in größerem Ausmaße hergestellt werden, spielt dieser Ausgangspunkt für Vergiftungen kaum eine Rolle mehr. Bei dieser Gelegenheit sei darauf hingewiesen, daß Kinder sich dem Gift gegenüber im allgemeinen als widerstandsfähiger zu erweisen scheinen, denn es wurde nur selten eine Erkrankung von Kindern, die mit Bleisoldaten spielten, festgestellt. (W o l f f h ü g e l, Handbuch d. Toxikologie, Kunkel, 1. Hälfte, S. 207).

Im Verlauf der Bleivergiftung unterscheidet man Früh- und Spätsymptome. Die Frühsymptome der Bleivergiftung bestehen bekanntlich in einer subikterischen Hautverfärbung, dem sogenannten Bleikolorit, ferner in einer grauen Verfärbung des Zahnfleischrandes, einer Porphyrinurie und einer Blutkörperchenschädigung (basophile Tüpfelung der Erythrocyten). Die Spätsymptome sind als Zeichen einer bereits eingetretenen Schädigung der Gefäße und Nerven aufzufassen. Als Folge der Wirkung auf die Gefäßwände kann es zu einer Nephrose und später zu einer Schrumpfniere kommen. Eine weitere Folge der spasmenerregenden Wirkung des Bleis ist das Auftreten von Koliken. Die Schädigungen, die das Nervensystem betreffen, zeigen sich in Lähmungen (vor allem Radialislähmungen, Sensibilitätsstörungen) und in einem Bild, das als Encephalopathia saturnina bezeichnet wird und in Delirien, Krämpfen und psychischen Störungen besteht. Die Prognose der Bleivergiftung wird im allgemeinen um so schlechter sein, je ausgeprägter die Spätsymptome sind. Über die Entstehung der Bleivergiftung läßt sich sagen, daß diese nicht durch eine chemische Kumulation erfolgen kann, da die Ausscheidung des resorbierten Bleis in gleichem Maße wie seine Aufnahme geschieht, d. h. die tägliche Ausscheidung entspricht der täg-

lichen Aufnahme. Eine Schädigung kommt also durch die täglich eingenommene Bleidosis zustande. Diese minimalen Schädigungen führen durch Addition (= dynamische Kumulation) zur Vergiftung.

Die Ablagerung des Giftes erfolgt nach den Versuchen von E. Rutishauser (Arch. Gewerbepathol. 3, 1932, S. 306), der frisch entnommene Gewebsstücke mit Bleilösung behandelte, in den Kernen der Zellen, ebenso wie dies bei den übrigen Metallen der Fall ist.

1. Nebennieren.

Die ersten Veröffentlichungen über Schädigungen endokriner Drüsen durch metallische Gifte beziehen sich auf die Nebennieren, deren Bedeutung als Blutdruckregler, im Pigmenthaushalt und als Gegenspieler der innersekretorischen Pankreasfunktion als erste Erfolge auf dem Gebiete der Hormonforschung erkannt wurden.

Im Jahre 1902 stellten Bernard und Bigart (J. Phys. et Path. gén. 4, 1014, zit. von Flury in Heffter-Heubner III_3, S. 183-0) an bleivergifteten Nebennieren eine starke Hypertrophie, besonders der Rindensubstanz, sowie andere Schädigungen, wie Verfettung und Degenerationserscheinungen fest. Auch Koelsch (Handb. d. Berufskrankheiten, S. 178) gibt eine Organvergrößerung und Gewichtszunahme an. In der Marksubstanz konnte er sklerotische Veränderungen feststellen, in den Zellelementen reichlich Lipoidgranula nachweisen. Messing (zit. von Peisachowitsch, Virch. Arch. 273, H. 2, S. 276, 1929) fand 1912 als Nebenbefund bei Untersuchungen innerer Organe von bleivergifteten Katzen und Hunden an den Nebennieren starke Gewebsveränderungen in Form einer Koagulationsnekrose und starker Fettansammlungen in der peripheren Schicht. Andere Drüsen mit innerer Sekretion wurden vom Verfasser nicht untersucht. Weitere ausführliche Untersuchungen über den experimentellen Saturnismus stellte Pennetti 1925 an (Arch. Pharm. Ther. 35, 3 u. 4). Dieser fand ebenso wie die vorher genannten Forscher eine Erhöhung der Lipoidmenge; nur selten konnte er an den Organen atrophische Veränderungen feststellen. Die ausführlichsten und wertvollsten Arbeiten über dieses Gebiet stammen von Peisachowitsch (Virch. Arch. 273, H. 2, S. 276 1929), der

1929 an einer großen Anzahl von Hunden und Katzen Untersuchungen mit Bleiweiß vornahm. Nach seinen Angaben konnte er von allen untersuchten endokrinen Drüsen die stärksten Veränderungen an den Nebennieren — vor allem an der Rinde — feststellen. Diese bestanden in einer starken Hypertrophie der Rindenschicht und in einer Fettanhäufung in den Zellkernen. Nach den Erfahrungen der meisten Forscher kommt es im Verlaufe der Gifteinwirkung zunächst zu einer Organhypertrophie und erst im weiteren Verlauf zu einer Atrophie. Analog zu diesen pathologisch-anatomischen Befunden zeigt die Nebenniere zuerst eine funktionelle Steigerung im Sinne einer vermehrten Adrenalinausschüttung; erst später kommt es zu einer Herabsetzung und Schädigung der Funktionen. Einige Forscher, u. a. Öttinger (Wien. med. Wschr. 7, 1, 1858) beobachteten als Folge der vermehrten Adrenalin-Blutausschüttung das Auftreten von Zucker im Harn. Andererseits geben Fischer und Mikulina (zit. von Flury, Heffter-Heubner III_3, S. 1834) an, daß zunächst eine Hypo- und erst im weiteren Verlauf der Erkrankung bei Koliken eine Hyperglykämie festgestellt werden könne. Wie weit dabei renale Faktoren eine Rolle spielen, läßt sich nicht sagen.

2. Pankreas.

Sehr stark umstritten ist die Frage über den Zusammenhang von Bleivergiftung und Diabetes mellitus. Von einem interessanten Fall berichtet Rosenberg in der klinischen Wochenschrift (1928, Nr. 11, S. 505). Es handelte sich dabei um einen 40jährigen Arbeiter, der nach 16jähriger intensiver Beschäftigung mit Blei an den Symptomen eines echten Bronzediabetes erkrankte. Außer anderen typischen Symptomen einer Bleivergiftung waren die Hauptpigmentierung, Behaarungsanomalien, eine Leberzirrhose und Glykosurie nachweisbar. Der Verfasser erklärt sich das Zustandekommen dieses Bronzediabetes durch eine Bleischädigung des erythropoetischen Apparates und eine durch die Haemochromatose entstehende sekundäre Schädigung der Langerhans'schen Inseln der Bauchspeicheldrüse. Primär liegt also eine ungenügende Verarbeitung der eisenhaltigen Abbauprodukte des Blutfarbstoffes vor. Ältere Autoren, wie Hanot und Troisier (zit. von Rosenberg, Klin. Wo-

chenschrift 1928, Nr. 11, S. 505) nehmen dagegen eine primäre Entstehung eines Diabetes infolge der Bleieinwirkung auf die Drüsenzellen selbst an. Gerbis (Klin. Wschr. 1928, Nr. 21, S. 989) hält den ätiologischen Zusammenhang zwischen Blei und Diabetes für durchaus nicht erwiesen.

Als eine weitere Folge der durch die Bleieinwirkung bedingten Veränderung in der Adrenalin-Blutausschüttung müssen wir die Änderung des Blutdruckes betrachten. Analog den Sektionsbefunden müßten wir im 1. Stadium, dem Stadium der Hypertrophie und der vermehrten Adrenalinproduktion eine Hypertonie vorfinden, im 2. Stadium, dem Stadium der Atrophie, eine Hypotonie. Dies wird auch von einigen Autoren, u. a. von Petroff (Arch. exp. Path. u. Pharm., S. 330) und Bashenow (zit. von Petroff) angegeben; ebenso äußerten sich Spiro (Ergeb. Physiol. 24, 1925, S. 489) und die meisten der älteren Forscher. Andere Autoren dagegen wie Eugen Lederer (Arch. Gewerbepathol. 1937, S. 347) und Lasius (Arch. Gewerbepathol. 1930/1, S. 580) konnten — abgesehen von Fällen massiver Vergiftungen im Kolikstadium — keine Blutdrucksteigerung feststellen. Die ursächlichen Beziehungen zwischen Bleieinwirkung und Blutdrucksteigerung ist also bis heute noch nicht eindeutig klargelegt. Nach Petroff (Arch. exp. Path. u. Pharm., S. 330) erklären sich die in der Literatur angegebenen Widersprüche dadurch, daß die Forscher nur eines der verschiedenen Stadien der Bleivergiftung beobachteten und beurteilten. Kurz sei noch erwähnt, daß von einigen Forschern (Pennetti, Arch. intern. Pharmakodyn. 30/255 (1925) zit. nach Peisachowitsch) als Folge einer Nebennierenschädigung durch Blei eine Störung im Cholesterinhaushalt festgestellt wurde.

3. Schilddrüse.

Diese beiden Forscher waren es auch, die sich eingehender mit den Einwirkungen des Bleis auf die Schilddrüse beschäftigten. Beide Autoren fanden bei der Sektion vergifteter Tiere in der Thyreoidea neben Rückbildungsvorgängen, Epithelabstoßungen, Zeichen einer Kolloidverminderung und anderen Degenerationserscheinungen vor allem eine Atrophie des Organes. Peisachowitsch (Virch.

Arch. 273, H. 2, 1929, S. 276) folgert daraus, daß die funktionelle Änderung einer Unterbindung oder Unterfunktion des Organes gleichkommt, d. h., daß die oxydativen Vorgänge herabgesetzt und der Stoffwechsel verlangsamt sind. Als besonderen Beweis für die Richtigkeit seiner Annahme gibt der Verfasser folgenden interessanten Fall an: Von mehreren Versuchstieren, die längere Zeit Bleidämpfen ausgesetzt wurden, zeigte eines bei der Obduktion neben einer Schilddrüsenatrophie eine ausgesprochene Quellung und Auftreibung der Haut und des Unterhautzellgewebes, wie sie beim Myxödem zu sehen sind.

Andererseits darf heute mit Sicherheit angenommen werden, daß es bei Menschen, die eine besondere Schilddrüsenlabilität besitzen, zu einer gesteigerten Drüsenfunktion kommen kann. Experimentell gelang es zwar noch nicht, bei Tieren Basedowerscheinungen hervorzubringen, die als Zeichen einer vermehrten Drüsentätigkeit aufzufassen sind, jedoch rechtfertigen mehrere klinische Berichte die Annahme, daß Zusammenhänge zwischen gewerblicher Bleivergiftung und der Basedow'schen Krankheit bestehen. Zum ersten Male erwähnte Fr. v. Müller (zit. von E. Vigliani, Arch f. Gewerbepathol. u. Gewerbehygiene, 5. Band, 1934, S. 185) die Ähnlichkeit gewisser Erscheinungen bei Basedow und bei Saturnismus, nämlich die Veränderungen, die das ganze Nervensystem durchmacht. Vigdortschik (zit. von E. Vigliani, Arch. f. Gewerbepathol. und Gewerbehygiene, 5. Band, 1934, S. 185) brachte 1927 die beiden Krankheiten zum ersten Mal bewußt in Zusammenhang, indem er als erster das Wort „Bleibasedow" prägte. Aber auch nachher wurde lange Zeit der Zusammenhang zwischen Saturnismus und Basedow abgelehnt. Entweder wurden die Symptome in den ärztlichen Gutachten lediglich als nervöse Erscheinungen angesehen oder man gab zu (Engel, 1929, zit. von Vigliani), daß die nervösen Erscheinungen bei der Bleivergiftung ein „basedowartiges Symptomenbild" annehmen könnten. Baader gibt in seinem Werk über Gewerbekrankheiten (1931, S. 37) an, daß er einigemale nach langwierigen, besonders schweren Bleivergiftungen das Auftreten eines Bleibasedow gesehen hätte. Auf Grund der Beobachtung, daß die Hyperfunktion des Organes zu einer erhöhten Giftempfindlichkeit disponiert, stellt er die Forderung auf, daß Menschen, die Zeichen einer

gesteigerten Schilddrüsentätigkeit aufweisen, wegen der Gefahr eines Basedow nicht in Bleibetrieben beschäftigt werden dürften. Sehr eingehend wurde der Zusammenhang zwischen Saturnismus und der Basedow'schen Krankheit von E. Vigliani (Arch. f. Gewerbepathol. und Gewerbehyg., 5. Bd., S. 185 (1934) behandelt. An Hand von mehreren eindrucksvollen Fällen kommt der Verfasser zu dem Ergebnis, daß eine Bleieinwirkung bei Menschen mit einer gewissen Schilddrüsenlabilität einen Morbus Basedow herbeiführen kann. Die weitaus größere Zahl des von ihm untersuchten, sehr umfangreichen Krankenmaterials boten allerdings nur angedeutet die Symptome der Merseburger Trias: Schilddrüsenvergrößerung, Tachykardie und Exophthalmus. Als Beweis für den ursächlichen Zusammenhang von Bleivergiftung und Basedow'scher Krankheit gibt Vigliani folgende Punkte an:

1. Ergebnisse aus Tierversuchen, bei denen von vielen Autoren die thyreotoxischen Veränderungen der Schilddrüse durch Blei festgestellt wurden;
2. die klinische Erfahrung;
3. die zeitliche Aufeinanderfolge und
4. den Ausschluß aller anderen ätiologischen Momente (heftige Gemütsbewegungen, vorhergehende Infektionskrankheiten etc.), denen man sonst oftmals die Entstehung des Basedow zuschreibt.

Auch andere Autoren, u. a. Koelsch (Handb. d. Berufskrankh. I, S. 176) halten den Zusammenhang von Bleivergiftung und Basedow für erwiesen. Die Prognose wird im allgemeinen für nicht ungünstig erachtet.

Zusammenfassend läßt sich also über die Bleieinwirkung auf die Schilddrüse folgendes sagen: Einmal kann es — wenigstens im Tierversuch — bei längerdauernder Einwirkung der Noxe zu einer Hypofunktion im Sinne eines Myxödems kommen; andererseits kann das Blei thyreotoxische Symptome hervorbringen.

Die Art der Reaktion wird eben vor allem von zwei Faktoren abhängen:
1. von der Konzentration und der Einwirkungsdauer der Noxe und
2. von der Reaktionsbereitschaft der Schilddrüse.

Nach allen Erfahrungen ist anzunehmen, daß es zuerst zu einem Stadium der funktionellen Reizung und erst später zu einer Paralyse kommt.

4. Epithelkörperchen.

Wenig bekannt und erforscht sind die Störungen im Kalkstoffwechsel, die sich bei einer Schädigung der Nebenschilddrüsen durch Blei ergeben. Daß aber enge Beziehungen zwischen der Bleieinwirkung und der Nebenschilddrüse bestehen, geht aus den Berichten von Rutishauser (Arch. f. Gewerbepath.3/1932, S. 307 u. f.) hervor. Die von ihm untersuchten Tiere zeigten zum großen Teil Erscheinungen einer Ostitis fibrosa generalisata; stets war der Befund von einer Epithelkörperchenhypertrophie begleitet. Der Verfasser erklärt das Zustandekommen der Organhypertrophie folgendermaßen: Er nimmt an, daß das Blei — das sich bekanntlich besonders im Skelettsystem ablagert — das Calcium aus den Knochen verdrängt und daß es durch den dadurch entstehenden erhöhten Calcium-Blutspiegel sekundär zu einer vermehrten Arbeit und somit zu einer Hypertrophie der Epithelkörperchen kommt. Als Folge dieser vermehrten Drüsenfunktion betrachtet der Verfasser auch die Ostitis fibrosa. Interessant sind auch die Angaben von Hunter (zit. von E. Rutishauser, Arch. f. Gewerbepathol. 3/1932, S. 307 u. f.), der von dem Gedanken ausgehend, daß der Stoffwechsel bei Bleiaufnahme mit dem des Calcium weitgehende Analogien aufweist, Patienten, die an chronischer Bleivergiftung litten, bei niedriger Calciumzufuhr mit Parathormon behandelte und eine hohe Bleiausschwemmung erzielte. Nach den Angaben von Rutishauser soll Hyperparathyreoidismus zu den von ihm häufig beobachteten Gewichtsstürzen bei bleivergifteten Tieren führen. Andere Arbeiten über die Beziehungen von Blei zu den Epithelkörperchen fanden sich in dem mir zugänglichen Schrifttum nicht.

5. Keimdrüsen.

Die Wirkung, die das Blei auf die Keimdrüsen ausübt, interessiert uns hier nur soweit, als diese die innersekretorische Funktion betrifft. Nach den Berichten mehrerer Autoren (J. Berberich und

R. Jaffé, Frankf. Z. f. Path., 27. Bd., S. 418/1922 und Else Petri, Path. Anat. u. Histol., Verg., S. 88 (1930)) zeigen die Keimdrüsen den gleichen Sektionsbefund wie bei an Kachexie zugrunde Gegangenen (gleich ob es sich um eine Kachexie durch Tumor, Tuberkulose oder anderes handelt). Berberich u. Jaffé fanden u. a., ebenso wie Pennetti (Arch. Pharm. Ther. 35, 3 u. 4/1925) eine Vermehrung der Zwischenzellen. Peisachowitsch (Virch. Arch. 273, H. 276/1929) fand eine teilweise Atrophie der Testes, sowie eine Atrophie der Leidig'schen Zellen und eine Gewebsabnahme. Das Zustandekommen dieser Veränderungen erklärt sich der Autor folgendermaßen:

1. als Ergebnis des unmittelbaren Einflusses des im Blute kreisenden Bleis;
2. als Folge der allgemeinen Kachexie und
3. unter dem Einfluß anderer geschädigter inkretorischer Organe.

Posner (zit. von Koelsch, Lehrb. d. Gewerbehyg., I, S. 456) nimmt an, daß die Hodenatrophie durch die spezifische Wirkung des Bleis auf die Keimdrüsengefäße (Gefäßverengerung) zustandekommt. Andererseits wurden bei akuter Bleierkrankung auch Hodenschwellungen beobachtet. (Baader, Gewerbekr., S. 37, /1931/).

Was nun den Einfluß des Bleis auf die Geschlechtsfunktionen anbelangt, so zeigt sich, daß diese vor allem beim Weib eine Schädigung erfahren. Die Frau scheint überhaupt im allgemeinen eine größere Giftbereitschaft zu besitzen als der Mann. Besonders ausgeprägt wird diese natürlich zu einer Zeit sein, wo die innersekretorische Drüsentätigkeit eine Änderung erfährt, entweder eine Steigerung (Ovulation, Menstruation, Pubertät) oder ein Abklingen (Klimakterium). Schon seit langem sind hier die Störungen der Ovulation und Menstruation, die bei Bleiarbeiterinnen in Form von Amenorrhoen, vorzeitigen Menstrualblutungen oder Rückkehr der Menstruation auftreten, bekannt. Ferner soll nach den Berichten von Baader (Verh. internat. Kongr. Sex.forschg. 2, 215/1928/) bei ungefähr der Hälfte der Bleivergifteten (Männer und Frauen) die Libido erlöschen. Andererseits fehlt es nicht an Berichten über

eine Steigerung des Geschlechtstriebs durch Bleieinwirkung. (Quensel, zit. von Gottstein/Schloßmann, S. 246) Experimentell wurde bei Versuchstieren „Satyriasis" festgestellt (Flury, Heffter-Heubner, Exp. Pharm. III_3/1934/S. 1846). Eine Eigenschaft des Bleis, die schon den alten Römern bekannt war, ist die herabsetzende Wirkung auf die Potenz.

6. Hypophyse.

Sehr spärlich ist die wissenschaftliche Literatur, die sich mit der Einwirkung des Bleis auf die Hypophyse beschäftigt. Praktische Beobachtungen haben aber ergeben (Koelsch, Lehrb. d. Gew. Hyg. 1937, S. 178), daß keine direkten Beziehungen bestehen. Der path.-anat. Befund besteht nach Cesa Bianchi (zit. nach Koelsch, Lehrb. d. Gew. Hyg. 1937, S. 178) in einer Degeneration und Atrophie der Drüsenzellen mit einer Vorderlappensklerose. Rutishauser (Virch. Arch. 297, S. 124/1936) fand bei der Autopsie eines Bleivergifteten in kleinen Bezirken der Drüse hydropische Degenerationen der basophilen Zellen. Pennetti stellte als Sektionsbefund Quellung der Zellkerne und Blutungen fest. Peisachowitsch (Virch. Arch. 273, H. 2, S. 276/1929) bringt die Schilddrüse mit der Hypophyse in Zusammenhang. Er fand nämlich bei der Sekretion seines umfangreichen Tiermaterials jedesmal dann eine Hypertrophie der Drüsenbälkchen der Hypophyse vor, wenn die Schilddrüse atrophisch geworden war. Diese morphologischen Änderungen bestätigen eben, daß nicht nur eine Drüse von der Noxe getroffen wird, sondern daß die Störung auf das ganze inkretorische Gleichgewicht im System der endokrinen Organe einwirkt.

7. Epiphyse.

Kurz erwähnt sei auch noch ein Bericht über die Einwirkung des Bleis auf die Zirbeldrüse. Rutishauser (Virch. Arch. 1936, 297. Bd., S. 120) fand bei der Autopsie eines Bleivergifteten eine fast völlige Verkalkung dieser Drüse. Da die Funktion der Zirbeldrüse als endokrine Drüse noch nicht geklärt ist, liegen naturgemäß keine Arbeiten über ihre funktionelle Störung durch Blei vor.

Quecksilber.

Von den übrigen metallischen Gewerbegiften: Quecksilber, Mangan, Chrom, Silber, Gold und Eisen spielt vor allem das Quecksilber eine bedeutendere Rolle. Die meisten gewerblichen Quecksilbervergiftungen ereignen sich in Betrieben, in denen quecksilberhaltige Beizen verwendet werden, in Thermometerfabriken und in der Glühlampenindustrie, früher auch bei der Herstellung von Spiegeln. Die Vergiftungen kommen meist durch Einatmen von Quecksilberdämpfen zustande — im Gegensatz zu den medizinalen Vergiftungen, wo die Einnahme per os oder infolge von Resorption durch den Uterus (Spülungen bei puerperaler Sepsis mit Sublimatlösung) geschieht. Die Symptome der chronischen Vergiftung beziehen sich vor allem auf das Zentralnervensystem. Sie bestehen in einer erhöhten Reizbarkeit, in Unruhe und Schlaflosigkeit; ferner können sich noch Sensibilitätsstörungen und psychische Veränderungen hinzugesellen. Das ganze Bild, das auch als Erethismus mercuralis bezeichnet wird, kann zu einem kachexieähnlichen Zustand führen.

Die Einwirkungsweise des Quecksilbers auf die Drüsen mit innerer Sekretion ähnelt zum Teile weitgehend der des Bleis. So wird u. a. auch hier von verschiedenen Forschern das Vorkommen eines Quecksilberbasedows angegeben.

1. Schilddrüse.

Kazakevich (Klinicheskya Meditsina, Moscow 11, 1247/1933/ zit. v. Koelsch, Lehrb. der Gew. Hygiene, S. 177)fand bei Quecksilberarbeitern in erheblichem Umfange vergrößerte Schilddrüsen mit thyreogenen Störungen. Besonders beeinflußt wurden auch hier wieder, wie beim Blei, Frauen. Auch Holstein (zit. von Vigliani, Arch. f. Gewerbepath. und Gew. Hyg., 5. Bd./1934/S. 195) beschreibt mehrere Fälle, bei denen der Zusammenhang zwischen Quecksilbereinwirkung und Basedow sehr deutlich ist. Eine der angegebenen Frauen machte 2 mal eine Quecksilbervergiftung durch; jedesmal wiederholten sich die thyroetoxischen Symptome. Weger (Arch. f. Gew. Path. u. Gew. Hyg. I, 1930, S. 528) fand

unter 138 untersuchten Quecksilberarbeitern bei 21 eine deutliche Schilddrüsenvergrößerung, also bei einem Prozentsatz von ca. 15%. Auch Baader (Das Quecksilber, seine Gewinnung und technische Verwendung, Veröff. Med. Verw., Bd. 40, H. 1) beobachtete mehrere Fälle eines Quecksilberbasedows. Bei dem engen Zusammenhang zwischen Zentralnervensystem und Hypophyse einerseits und Hypophyse und Schilddrüse andererseits könnte man sich die Frage vorlegen, ob das Quecksilber nicht bei seiner bekannten starken Einwirkung auf das Gehirn eine funktionelle Schädigung der Hypophyse und sekundär einen Basedow erzeugen könnte. Über den Sektionsbefund quecksilbervergifteter Schilddrüsen berichtet Granzow (Path. Anat. der endokr. Drüsen bei Sublimatverg., Ztschr. f. d. ges. exper. Med. 1926, 49. Bd., S. 487), daß er nur in einem Drittel der untersuchten Fälle eine krankhafte Veränderung feststellen konnte. Die Mehrzahl der Fälle habe ein normales Bild geboten.

2. Hypophyse.

Die pathologischen Veränderungen durch Quecksilbervergiftung an der Hypophyse sind entsprechend der anatomischen und funktionellen Dreigliederung des Organes verschieden. Während der Hinterlappen nur geringe Veränderungen (Hyperaemie, Kernzerstörungen) erfährt, zeigen der Vorderlappen und die Pars intermedia weitgehende Degenerationserscheinungen auf. Vor allem scheint die Pars intermedia betroffen zu werden. Granzow (Path. Anat. der endokr. Drüsen bei Sublimatverg., Ztschr. f. d. ges. experim. Med. 1926, 49. Bd., S. 487) fand bei ⅔ seines Tiermaterials schwere (hauptsächlich an den Epithelien und Follikeln) regressive Zellveränderungen am Hypophysenmittellappen. Die untersuchten Vorderlappen wiesen Anzeichen einer sekretorischen Hyperfunktion sowie nekrotische Veränderungen auf. Dabei waren weibliche, vor allem gravide Tiere besonders häufig betroffen.

Da im Mittellappen, dem Teil, der also die stärksten morphologischen Veränderungen erfährt, bekanntlich eine blutdrucksteigernde Komponente produziert wird, so wird es verständlich, daß verschiedene Autoren (Hesse, Granzow, Path. Anat. d. endokr. Drüsen bei Sublimatverg., Ztschr. f. d. ges. experim. Med. 1926,

49. Bd., S. 487) bei sublimatvergifteten Tieren eine erhebliche Blutdrucksenkung feststellen konnten. Eine häufig vorhandene Polyurie wird ebenfalls mit einem Ausfall der Pars intermedia in Beziehung gebracht. Granzow führt auch die bei quecksilbervergifteten Tieren häufig beobachtete Senkung der Temperatur auf eine Schädigung des Mittellappens zurück.

3. Nebennieren.

Die oben angegebene blutdrucksenkende Wirkung des Quecksilbers ist nicht nur auf eine Hypophysenstörung, sondern auch auf eine Verminderung der Adrenalinproduktion in den Nebennieren zurückzuführen.

Granzow fand in 85% der untersuchten Fälle krankhafte Veränderungen an den Nebennieren; dabei war die Rinde häufiger als die Marksubstanz betroffen. Es wird eine direkt toxische Schädigung des Parenchyms durch das Quecksilber angenommen. Daß die Nebennieren auch funktionell geschädigt werden, geht aus den Versuchen von Hesse hervor, der feststellen konnte, daß das Nebennierenextrakt sublimatvergifteter Tiere keine blutdrucksteigernde Wirkung mehr besitzt.

4. Pankreas.

Am Pankreas wurden meist keine Veränderungen durch Quecksilber festgestellt, insbesondere nicht an den Langerhans'schen Inseln. Die häufig beobachtete Glykosurie wird auf eine Schädigung der Nieren, auf die das Quecksilber bekanntlich besonders einwirkt, zurückgeführt.

5. Keimdrüsen.

Auf die Keimdrüsen scheint das Quecksilber ähnlich einzuwirken wie das Blei (Kußmaul, zit. von L. Teleky, Verg. d. Quecksilber, Handb. d. soz. Hyg. 1926). An den Ovarien wurden bei zahlreichen quecksilbervergifteten Tieren von Granzow degenerative Prozesse an den interstitiellen Zellen festgestellt; ebenso ähneln die an den Testes Quecksilbervergifteter festgestellten strukturellen Ver-

änderungen denen bei Blei. Funktionell sollen die Ovarien keine wesentliche Störung erfahren, die Menstruation soll im allgemeinen regelmäßig bleiben (T a l l e n b e r g, Leberfunktionsprüf. b. Quecksilberarbeitern, Arch. Gewerbe-Path., S. 310). Ebenso sollen die Libido — bei Männern und Frauen — sowie die Potenz nicht beeinflußt werden. Nähere Angaben hierüber liegen jedoch in der einschlägigen Literatur nicht vor.

Sonstige metallische Gewerbegifte.

Die übrigen metallischen Gifte spielen in der Gewerbehygiene nur eine untergeordnete Rolle. Im Schrifttum werden die Beziehungen von Mangan, Silber, Eisen etc. zu den endokrinen Drüsen nur gestreift. Es geht aber aus allen Beobachtungen hervor, daß diese Noxen u. U. viele der bei Blei und Quecksilber beobachteten Symptome und Drüsenveränderungen hervorbringen können. Gemeinsam ist auch den metallischen Gewerbegiften ihr Einfluß auf das von den endokrinen Drüsen gesteuerte Wachstum. Der von F l u r y (in Heffter-Heubner, Exp. Pharm. III_3, S. 1831) angegebene wachstumsfördernde Einfluß des Bleis wurde so auch vom Chrom und in besonderem Maße vom Mangan festgestellt (H-Heubner, Exp. Pharm. III_2, S. 1374).

Z u s a m m e n f a s s u n g.

Zusammenfassend läßt sich also über den Einfluß der metallischen Gifte auf die hormonproduzierenden Drüsen sagen, daß jede endokrine Drüse mehr oder weniger strukturelle und funktionelle Änderungen durch diese Gifte erfahren kann.

Die Art und der Grad der Änderungen hängt dabei vor allem von 2 Faktoren ab:

Einmal von der intravitalen Beschaffenheit der Drüsen, d. h. von dem Grad ihres harmonischen Zusammenarbeitens, andererseits von der Konzentration der Noxe und der Dauer ihrer Einwirkung ab.

Jede Störung im Hormongleichgewicht wird bei der Einwirkung von metallischen Giften die Giftempfindlichkeit erhöhen. Daraus erklären sich u. a. die Beobachtungen, daß Menschen mit erhöhter Schilddrüsentätigkeit bei Blei- und Quecksilbereinwirkung an einem Morbus Basedow erkranken können, ferner, daß menstruierende oder gravide Frauen besonders empfindlich sind. In bezug auf die Einwirkungsdauer der Noxe kann man im allgemeinen sagen, daß die metallischen Gifte zuerst eine Steigerung und im weiteren Verlauf eine Herabsetzung der Drüsentätigkeit bewirken.

Ihre große praktische Bedeutung erhalten die Probleme, die sich mit der Einwirkung der metallischen Gewerbegifte auf die endokrinen Drüsen beschäftigen, in erster Linie für die Gesunderhaltung des Arbeiters, weiterhin für die ärztlichen Kreise, denen die Fürsorge und Betreuung des Arbeiters obliegt. In der Versicherungsmedizin wird man z. B. die Ersatzansprüche eines Arbeiters, der nach langjähriger Beschäftigung mit Blei oder Quecksilber an einer Basedow'schen Krankheit erkrankt, anders beurteilen als bei einem Arbeiter eines anderen Betriebes. Andererseits wird es eine Hauptaufgabe der Betriebsärzte sein, alle Arbeiter, die infolge einer stärkeren hormonellen Disharmonie eine erhöhte Ermüdbarkeit und Giftempfindlichkeit besitzen, von Betrieben fernzuhalten, in denen sie einer Einwirkung von metallischen Gewerbegiften ausgesetzt sind. Es wird natürlich nicht immer leicht sein, solche Anzeichen einer hormonellen Störung bei der Untersuchung festzustellen; aber immerhin wird man Arbeiter, die stärkere vegetative Stigmata und thyreotoxische Symptome aufweisen, nach Möglichkeit nicht einer Tätigkeit mit metallischen Giften aussetzen. In noch höherem Maße gilt dies natürlich für schwangere Frauen und vor allem für Basedowkranke und Diabetiker.

Die Forderung, Arbeiter mit Störungen der endokrinen Drüsen nach Möglichkeit nicht in Betrieben zu beschäftigen, wo sie einer metallischen Noxe ausgesetzt sind, liegt nicht nur im Interesse des Einzelnen, sondern in dem des Volksganzen. Denn die Einwirkung der metallichen Gewerbegifte würde mit höchster Wahrscheinlichkeit eine weitere Herabsetzung des Gesundheitszustandes und der Leistungsfähigkeit zur Folge haben. Während diese Arbeiter also in

anderen Betrieben noch eingesetzt werden könnten, würden sie durch solche Maßnahmen aus dem Arbeitsmarkt ausgeschaltet werden — ein Umstand, dem gerade zu einer Zeit, wo es an Arbeitskräften mangelt, eine besondere Bedeutung zukommt.

An dieser Stelle möchte ich es nicht versäumen, Herrn Prof. Dr. med. et phil. F. Flury für die Überlassung des Themas und Übernahme des Referates, sowie für seinen freundlichen Rat während der Anfertigung der Arbeit meinen besten Dank auszusprechen.

Literaturangabe:

Baader u. Holstein: Das Quecksilber, seine Gewinnung und technische Verwendung, Veröff. med. Verw., Bd. 40, H. 1.
Bader: Gewerbekrankheiten. 1931.
— Verh. internat. Kongr. Sex. Forschung 2/1928.
Berberich u. Jaffé: Frankf. Ztg. f. Path., 27. Bd. (1922).
Ewers: Verhandlungen der Deutschen Pathol. Gesellschaft. 29. Tagg. 1937.
Fraenkel: Pathologie der Ostitis fibrosa, Mittlg. d. Staatskrankenh. Hamburg 5 (1905).
Flury: Abhandlg. über Blei in Heffter-Heubner, Handb. d. exper. Pharmak. III_3.
Filehne: Beitr. z. d. Lehre v. d. ak. u. chron. Kupfervergiftg. Dtsch. Med. Wschr. 1913.
Gerbis: Klin. Wschr. Nr. 21 (1928).
Gottstein-Schloßmann: Gewerbehygiene u. Berufskrankh. (1936).
Granzow: Pathol. Anat. d. endokr. Drüsen bei Sublimatvergiftg. Ztschr. f. d. ges. experimentelle Medizin. 1926. 49. Bd.
Horn: Dtsch. Z. Nervenheilkde. 54.
Heffter-Heubner: Handbuch der experim. Pharmakologie.
Koelsch: Lehrbuch der Gewerbehygiene (1937).
— Handb. d. Berufskrankheiten (1936).

Kunkel: Handb. d. Toxikologie.
Lederer: Arch. Gew. Pathol. 1937.
Lasius: Arch. Gew. Pathol. 1930/1.
Lewin: Gifte und Vergiftungen 1929.
Muck: Der Nachweis einer Angiopathia sautrnina, Arch. Gew. Path. 1930, 1.
Peisachowitsch: Die Veränderungen in den endokrinen Drüsen bei der Bleivergiftung, Virch. Archiv 273, H. 2 (1929).
— Kohlenoxyd und inkretorische Drüsen, Virch. Arch. 273, H. 2 (1929).
Pennetti: Arch. Pharm. Ther. 35 (1925).
— Arch. intern. Pharmacodyn. 30/255 (1925).
Petroff: Arch. exp. Path. u. Pharm.
Petri, Else: Handb. d. spez. Anatomie u. Histologie X. Abt. Verg. (1930).
Quicker u. Hesse: Virch. Arch. f. path. Anat. u. Physiol. 217 (1914).
Rutishauser: Bleigangrän und Encephalopathie, Virch. Arch. 297 (1936).
— Arch. Gewerbepathol. 3 (1932).
Rosenberg: Klin. Wschr. 1928, Nr. 11.
Spiro: Ergebnisse der Physiol. 24, 489 (1925).
Selzer, A.: Die Schilddrüse bei Infektionskrankheiten. Virch. Arch. 294 (1935).
Teleky: Vergiftung durch Quecksilber, Handb. d. soz. Hyg. 1926.
Tallenberg: Leberfunktionsprüfung bei Quecksilberarbeitern. Arch. Gew. path.
Ostwald: Schweiz. med. Wschr. 2, 985 (1932).
Öttinger: Wien. med. Wschr. 7/1.
Vigliani: Arch. f. Gew.Path. u. Gew.Hyg., 5. Bd. (1934).
Weger: Arch. f. Gew.Path. u. Gew.Hyg., 1. Bd. (1930).

Lebenslauf.

Ich, Ludwig M e t z l e r, wurde am 10. April 1913 als Sohn des Kaufmanns Philipp Metzler und seiner Ehefrau Maria, geb. Hermes, zu Würzburg geboren.

Nach einem vierjährigen Besuch der Volksschule in meiner Heimatstadt bezog ich zuerst das humanist. Gymnasium zu Würzburg und später das Realgymnasium zu Darmstadt. Letzteres verließ ich im Frühjahr 1933 mit dem Zeugnis der Reife.

Mein Studium begann ich im SS. 1933 an der Universität Würzburg, wo ich mit Ausnahme eines Semesters, das ich in Leipzig verbrachte, meine gesamte Studienzeit zubrachte. Hier unterzog ich mich auch dem Vorphysikum (1934), dem Physikum (1935) und im WS. 1938 dem medizinischen Staatsexamen. Anschließend war ich zuerst an der Med. Abteilung der Univ. Klinik Würzburg, dann an der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Geislingen/St. als Medizinalpraktikant tätig. Seit 20. September 1939 bin ich als Assistenzarzt an der Med. Univ. Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. Hoff) beschäftigt.

———

Hiermit versichere ich ehrenwörtlich, daß ich vorstehende Dissertation selbständig und ohne jede fremde Hilfsmittel verfaßt und auch keine anderen Quellen als die angegebenen benützt habe.

L. Metzler.